



AUSGEGEBEN AM
9. MAI 1931

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr 524 639

KLASSE 12p GRUPPE 14

C 43145 IVa/12p

Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 23. April 1931

Chemische Fabrik vorm. Sandoz in Basel, Schweiz

Verfahren zur Darstellung von leichtlöslichen Salzen des Benzylmorphins

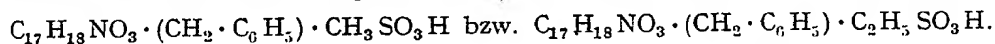
Patentiert im Deutschen Reiche vom 25. Mai 1929 ab

Das von Merck in die Therapie eingeführte salzsaure Benzylmorphin (Peronin) ist in Wasser verhältnismäßig schwer löslich (1:133). Merck sagt im Archiv der Pharmazie 237 (1899) S. 219: »Der allgemeinen Einführung steht die bedeutende Schwerlöslichkeit auf der einen, der brennende Geschmack auf der andern Seite entgegen.« Es ist ferner bekannt, daß Benzylmorphinbase mit organischen Säuren leichtlösliche, jedoch amorphe Salze bildet (vgl. Patentschrift 91 813; Archiv der Pharmazie 237 [1899] S. 219).

Es wurde nun gefunden, daß man zu schön kristallisierten, leichtlöslichen, beständigen Benzylmorphinsalzen gelangen kann, wenn man als Säuren die Sulfonsäuren aliphatischer

Kohlenwasserstoffe, welche weniger als fünf Kohlenstoffatome enthalten, z. B. die Methan- und Äthansulfonsäure, verwendet.

Das Verfahren beruht darauf, daß man Benzylmorphin und Sulfonsäuren aliphatischer Kohlenwasserstoffe, welche weniger als fünf Kohlenstoffatome enthalten, in der zur Herstellung von Salzen üblichen Weise aufeinander einwirken läßt. Die Bildung der Benzylmorphinsalze kann sowohl ausgehend von freier Base und freier Säure wie auch durch doppelte Umsetzung von geeigneten Salzen erfolgen. Die hier erstmals beschriebenen Salze sind ausgezeichnet kristallisierende, an der Luft und in wässriger Lösung beständige Verbindungen der Zusammensetzung



Sie enthalten 79,6% bzw. 77,3% Benzylmorphinbase und erfüllen in bezug auf Löslichkeit, Beständigkeit und Reaktion der wässrigen Lösung alle Anforderungen, die für den therapeutischen Gebrauch, insbesondere bei der Injektion, gestellt werden.

Beispiel 1

100 g Benzylmorphinbase werden in 250 ccm Methylalkohol unter leichtem Erwärmen gelöst und mit der theoretischen Menge (256 ccm) einer 10 Vol.-prozentigen methylalkoholischen Lösung von Methansulfonsäure versetzt. Nach kurzem Stehen in

der Kälte scheidet sich das methansulfonsaure Benzylmorphin in wohlausgebildeten, feinen, beidseitig zugespitzten Kristallblättchen aus, die meistens zu Drusen vereinigt sind. Durch Zugabe von trockenem Äther wird die Kristallisation beinahe quantitativ.

Das Salz löst sich in weniger als einem Teil Wasser von 20° zu einer gegen Lackmus neutral reagierenden Flüssigkeit. In der zehnfachen Menge Alkohol ist das Produkt löslich, in Äther dagegen so gut wie unlöslich.

Bei langsamem Erhitzen schmilzt das Salz bei 207 bis 208° unter Braunfärbung.

Die Analyse ergab:

0,2653 g Substanz: 5,74 ccm n/10 H₂SO₄ nach Kjeldahl
7,435 mg - : 3,585 mg Ba SO₄, mikroanalytisch.

C₁₇H₁₈NO₃ · (CH₂ · C₆H₅) CH₃SO₃H: Ber. N 2,97%; S 6,81%;
Gef. - 3,03%; - 6,62%.

Das Salz gibt mit Molybdänschwefelsäure die charakteristische violette Färbung.

Beispiel 2

5 100 g Benzylmorphin werden in der theoretischen Menge verdünnter Schwefelsäure gelöst, mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von 44 g methansulfonsaurem Barium
10 versetzt, von ausgeschiedenem Bariumsulfat durch Filtration getrennt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Das aus der stark konzentrierten Lösung auskristallisierende methansulfonsaure Benzylmorphin besitzt die Eigenschaften des nach
15 Beispiel 1 dargestellten Präparates.

0,2192 g Substanz: 4,39 ccm n/10 H_2SO_4 nach Kjeldahl,
7,110 mg - : 3,352 mg $BaSO_4$, mikroanalytisch.

20 $C_{17}H_{18}NO_3 \cdot (CH_2 \cdot C_6H_5) \cdot C_2H_5SO_3H$: Ber. N 2,88 %; S 6,61 %;
Gef. - 2,81 %; - 6,48 %.

Das Produkt gibt die Reaktionen des Benzylmorphins.

Beispiel 4

25 15 g Benzylmorphinbase werden in einer Lösung der berechneten Menge Propansulfonsäure in 5 ccm Methylalkohol unter schwachem Erwärmen gelöst. Die klare Lösung
30 wird vorsichtig zur Trockne verdampft, wobei das propansulfonsaure Benzylmorphin als in Wasser äußerst leichtlösliche Substanz zurückbleibt. Von dieser neuen Verbindung löst
35 sich ein Teil in weniger als einem halben Teil Wasser auf.

Beispiel 5

40 7,5 g Benzylmorphin werden in einer Lösung von 2,46 g Isopropansulfonsäure in 5 ccm Methylalkohol unter gelindem Erwär-

Beispiel 3

100 g Benzylmorphin werden in 300 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 100 ccm einer 30prozentigen alkoholischen Lösung von
45 Äthansulfonsäure versetzt. Beim Verdünnen mit trockenem Äther kristallisiert der größte Teil des äthansulfonsauren Benzylmorphins in Drusen aus; durch Einengen der Mutterlauge wird der Rest des Salzes gewonnen.

50 Ein Teil desselben löst sich in 0,7 Teilen Wasser von 20° zu einer neutral reagierenden Flüssigkeit. Das äthansulfonsaure Benzylmorphin verfärbt sich bei langsamem Erhitzen gegen 190° und schmilzt unter Braunfärbung bei 201 bis 202°.

Die Analyse ergab:

men gelöst. Die klare Lösung wird dann mit 15 ccm trockenem Äther versetzt, worauf das
65 isopropansulfonsaure Benzylmorphin in feinen Nadeln auskristallisiert. Das abgesaugte und mit etwas Aceton gewaschene neue Salz zeigt einen Schmelzpunkt von 206 bis 207° und löst sich in weniger als einem Teil Wasser
70 von 20° zu einer neutral reagierenden Flüssigkeit auf.

PATENTANSPRUCH:

75 Verfahren zur Darstellung von leichtlöslichen kristallisierten Salzen des Benzylmorphins, dadurch gekennzeichnet, daß man Benzylmorphin und Sulfonsäuren aliphatischer Kohlenwasserstoffe, welche
80 weniger als fünf Kohlenstoffatome enthalten, nach den üblichen Salzbildungs- methoden aufeinander einwirken läßt.